





Device for detecting biochemical or chemical substances by fluorescence excitation

Patent number: DE19725050
Publication date: 1998-12-17
Inventor: KARTHE WOLFGANG PROF DR (DE); BRAEUER ANDREAS DR (DE); EISMANN FRANK DIPL PHYS (DE); KOEHLER MICHAEL DR (DE)
Applicant: FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE); INST PHYSIKALISCHE HOCHTECH EV (DE)
Classification:
- **international:** G01N21/64; G01N35/00
- **europaean:** G01N21/64H
Application number: DE19971025050 19970613
Priority number(s): DE19971025050 19970613

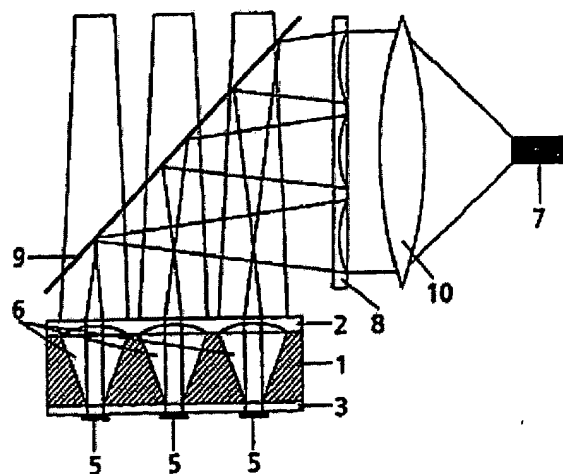
Also published as:

 WO9857151 (A1)
 EP0988526 (A1)
 US6534011 (B1)
 EP0988526 (B1)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19725050

The invention relates to a device for detecting biochemical or chemical substances by fluorescence excitation and a method for its production. This method can be applied in various areas, for example in biotechnology, molecular biology, in the development of pharmaceuticals as well as for analysing various chemical substances. With this relatively simple device, detection of a large number of samples can be carried out quickly and with a high degree of precision. To this end, a plate-shaped substrate (1) with locally defined structure is used for detecting the different samples (5). A lens array (2) fitted on detector side and configured in accordance with the structure is preferably used to image the fluorescent light of the different samples on a detector array. A detector array adapted to the structure of the substrate can also be placed or mounted on the substrate.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 25 050 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
G 01 N 21/64
G 01 N 35/00

⑲ Aktenzeichen: 197 25 050.5
⑳ Anmeldetag: 13. 6. 97
④③ Offenlegungstag: 17. 12. 98

DE 197 25 050 A 1

⑦① Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung eV, 80636 München, DE;
Institut für Physikalische Hochtechnologie e.V.,
07743 Jena, DE

⑦④ Vertreter:

PFENNING MEINIG & PARTNER, 01217 Dresden

⑦② Erfinder:

Karthe, Wolfgang, Prof. Dr., 07747 Jena, DE; Bräuer,
Andreas, Dr., 07646 Schlöben, DE; Eismann, Frank,
Dipl.-Phys., 07749 Jena, DE; Köhler, Michael, Dr.,
07751 Golmsdorf, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:

DE	41 15 414 A1
EP	05 19 622 A2
WO	95 03 538 A1
WO	94 27 137 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Anordnung zur Detektion biochemischer oder chemischer Substanzen mittels Fluoreszenzlichtanregung und Verfahren zu dessen Herstellung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine Anordnung zur Detektion biochemischer oder chemischer Substanzen mittels Fluoreszenzlichtanregung und ein Verfahren zu dessen Herstellung, das auf verschiedenen Gebieten, wie z. B. in der Biotechnologie, der Molekularmedizin, bei der Pharmawissenschaft und auch bei der Analyse verschiedener chemischer Substanzen eingesetzt werden kann. Der Erfindung soll ein relativ einfacher Aufbau die Möglichkeit erschließen, mit hoher Genauigkeit die Detektion an einer großen Anzahl von Proben in sehr kurzer Zeit durchführen zu können. Hierfür wird ein plattenförmiges Substrat zur Detektion verschiedener Proben lokal definiert strukturiert ausgebildet. Vorteilhaft kann detektorseitig ein der Strukturierung entsprechend ausgebildetes Linsenarray zur Abbildung des Fluoreszenzlichtes der verschiedenen Proben auf einem Detektorarray verwendet werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, ein der Strukturierung des Substrats angepaßtes Detektorarray auf das Substrat aufzusetzen bzw. dort anzuordnen.

DE 197 25 050 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Anordnung zur Detektion biochemischer oder chemischer Substanzen mittels Fluoreszenzlichtanregung und Verfahren zur Herstellung einer solchen Anordnung. Die erfindungsgemäße Anordnung ist auf verschiedenen Gebieten, wie z. B. in der Biotechnologie, der Molekularmedizin, bei der Pharmaentwicklung und auch bei der Analyse verschiedener chemischer Substanzen einsetzbar.

Seit geraumer Zeit werden die verschiedensten optischen Verfahren und Systeme z. B. bei der Erforschung verschiedener biologischer Systeme und Prozesse, in der Mikrobiologie, der Molekularmedizin eingesetzt. Dabei werden häufig Spektrometer verwendet, die einen relativ hohen Informationsgehalt mit entsprechend hoher Genauigkeit bei ihrer Anwendung ermöglichen. Spektrometer sind jedoch für viele auftretenden Routineuntersuchungen ungeeignet, da eine aufwendige Präparation der einzelnen Proben erforderlich ist, die für die Messungen benötigten Zeiten zu lang sind und zur Denaturierung der Proben führen können.

Für viele Anwendungsfälle sind Lösungen gefordert, mit denen eine schnelle, genaue und preiswerte Analyse einer sehr großen Anzahl von Proben (in einer Größenordnung von ca. 106) durchgeführt werden können. Solche Anwendungen sind beispielsweise DNA-Bibliotheken.

Für die Analyse bzw. Detektion wurden bisher verschiedene Meßverfahren angewendet. So wurde beispielsweise die Absorptionsänderung, die Brechzahländerung oder das angeregte Fluoreszenzlicht bestimmt. Bei der Messung der Intensität von Fluoreszenzlicht kann das Anregungslicht und das modifizierte Fluoreszenzlicht parallel oder senkrecht zueinander geleitet werden. Werden die beiden verschiedenen Lichtarten senkrecht zueinander geleitet, wird die Ausbildung eines evaneszenten Feldes an einem Wellenlichtleiter ausgenutzt. Diese Form wird z. B. für den Nachweis von Antigen-Antikörper-Reaktionen ausgenutzt. Bei diesen sogenannten "solid-phase fluoroimmunoassays" werden nachweisspezifische Antikörper auf einer Sensoroberfläche immobilisiert. Der Analyt (Antigen) wird an einen entsprechenden Antikörper gebunden und kann dann, entweder direkt oder unter Verwendung eines Markierungsstoffes durch das evaneszente Feld fluoresziert, nachgewiesen werden. Die Anregung der Fluoreszenz durch das evaneszente Feld eines Wellenleiters bietet den Vorteil, daß die Eindringtiefe des evaneszenten Feldes begrenzt ist (ca. 100 bis 200 nm) und dadurch lediglich die direkt an der Sensorfläche gebundenen Analyten oder Markierungsstoffe angeregt werden. Das führt dazu, daß die meßbare Intensität des Fluoreszenzlichtes ein direktes Maß für die Anzahl bzw. den Anteil an gebundenem Analyt bzw. Markierungsstoff ist und aus diesem Grunde auf zusätzliche Spülvorgänge, um ungebundene Markierungsstoffmoleküle zu entfernen, verzichtet werden kann.

Für solche Lichtwellenleiter können sowohl Lichtleitfasern als auch Schichtwellenleiter eingesetzt werden. Lichtleitfasern haben den Vorteil, daß entsprechende Sensoren bzw. Vorrichtungen einfach und kostengünstig herstellbar sind. Sie können an nahezu beliebigen und auch schwer zugänglichen Orten eingesetzt werden und die Meßsignale sind über bestimmte Entfernungen ohne weiteres optisch übertragbar. So ist es beispielsweise aus US 4,447,546 und US 4,909,990 bekannt, daß Lichtleitfasern für entsprechende Verfahren zwar prinzipiell einsetzbar sind, in der Regel jedoch ebene Schichtwellenleiter verwendet werden.

Die ebenen Schichtwellenleiter haben den Vorteil, daß die verschiedensten zur Analyse anstehenden Substanzen und gegebenenfalls erforderliche Immobilisierungsschichten

einfach aufgebracht und strukturiert werden können. Mögliche Verfahren hierzu sind z. B. Schleudern, Gießen, Sputtern oder bekannte Vakuumbedampfungsverfahren. Außerdem können mehrere einzelne Sensoren aus einer einzigen großen Platte hergestellt werden, wobei die so hergestellten Sensoren nahezu gleiche Eigenschaften aufweisen. Ein weiterer Vorteil solcher Sensorstrukturen besteht darin, daß sie sehr stabil und demzufolge auch gut handhabbar sind. Es können die verschiedensten Schichtmaterialien einfach aufgebracht und strukturiert werden. Dabei können die verschiedensten Metalle, Gläser und Polymere eingesetzt werden.

Ebene plattenförmige Gebilde können ohne weiteres in Nachweisgeräte eingesetzt und dort die optischen Meßverfahren durchgeführt werden.

Die Herstellung und Strukturierung solcher ebenen Gebilde ist durch den Vorlauf aus der Mikroelektronikfertigung bewährt und demzufolge auch mit relativ geringen Kosten verbunden.

Biologische Sensorstrukturen, die die Ausbildung evaneszenter Felder für die Fluoreszenzlichtanregung ausnutzen, sind beispielsweise von S. Sjölander und c. Urbaniczky: Integrated Fluid Handling System for Biomolecular Analysis, Anal. Chem., 63 81991) 2338-2345 und R. Cush et al: The resonant mirror: a novel optic biosensor for direct sensing of biomolecular interactions. Part 1: principles of operation and associated instrumentation. Biosensors Bioelectron., 8 (1993) 347-353 und J.E. Fletcher et al: A Rapid, Biosensor-based, assay for PSA in Whole Blood, Tumor Marker Update Vol. 5, No. 5 (1993). So liegen die Nachweisgrenzen, bei dem von S. Sjölander und c. Urbaniczky beschriebenen Sensor bei 0,5 ng/ml (FCFD).

Eine weitere Vorrichtung für den Fluoreszenznachweis biologischer Reaktionen mittels Evaneszenzfeldanregung eines Schichtwellenleiters ist in WO 94/27137 beschrieben, wobei dort eine Nachweisgrenze bei Verwendung eines Referenzkanals bei 10^{-13} molaren Lösungen liegt.

Die Lösungen, die von S. Sjölander und C. Urbaniczky sowie R. Cush et al beschrieben worden sind, weisen Brechzahländerungen nach, die durch eine Anlagerung von Analyten an einer Oberfläche hervorgerufen werden. Die gemessene Brechzahländerung beinhaltet jedoch nicht ausschließlich die jeweils zu untersuchende Anlagerung und die erreichbare Selektivität ist demzufolge nicht in jedem Fall gegeben. Für die entsprechend durchgeführten Messungen ist ein sehr hoher apparativer Aufwand erforderlich, der sich auch in relativ hohen Kosten widerspiegelt. Untersuchungen mehrerer Proben, die gleichzeitig durchgeführt werden können, ist nicht möglich.

Bei dem von J.E. Fletcher et al beschriebenen Biosensor bewirkt die relativ großflächige Anregung der Fluoreszenz und deren evaneszentes Einkoppeln in einen Schichtwellenleiter im FCFD eine relativ geringe Empfindlichkeit.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Möglichkeit zu schaffen, mit der relativ einfach und mit hoher Genauigkeit die Detektion an einer großen Anzahl von Proben in sehr kurzer Zeit durchgeführt werden kann.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 gelöst.

Die erfindungsgemäße Anordnung besteht im wesentlichen aus einem plattenförmigen Substrat, das zur Detektion mehrerer Proben lokal strukturiert ist, wobei die Strukturierung bevorzugt in Form eines zweidimensionalen Arrays, wie sie beispielsweise von den bekannten Mikrotiterplatten bekannt ist, ausgebildet werden soll.

Entsprechend der im Substrat ausgebildeten Strukturierung kann detektorseitig ein Linsenarray aufgesetzt werden, wobei die Strukturierung und auch das Linsenarray sehr

klein ausgebildet sein können, so daß auf einem kleinflächigen Substrat eine große Anzahl von auf verschiedenen Proben aufgebracht und detektiert werden können. Auf der dem Linsenarray abgewandten Seite des Substrates kann eine Pufferschicht und ein entsprechend der im Substrat eingearbeiteten Strukturierung ausgebildetes Wellenleiterarray aufgebracht werden.

Jeder der im Substrat eingearbeiteten Mikrostruktur definiert einen Fluoreszenzanregungs- und -nachweis Kanal für jeweils eine der zu detektierenden Proben.

Für die Anregung des Fluoreszenzlichtes bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten, so kann einmal das evaneszente Feld in einem Wellenleiterarray ausgebildet werden, das auf der Seite des Substrates ausgebildet ist, die der Detektorseite gegenüberliegt. Die zweite Möglichkeit der Anregung besteht darin, das Anregungslicht über das der Strukturierung im Substrat angepaßte Linsenarray auf die einzelnen Proben zu richten, wobei in jedem Fall das Fluoreszenzlicht über das am Substrat detektorseitig angeordnete Linsenarray auf dem Detektor abgebildet werden kann. Der Detektor ist hierfür ebenfalls in Form eines Arrays, z. B. als CCD-Array ausgebildet, so daß das Fluoreszenzlicht jeder einzelnen Probe gesondert detektiert werden kann.

Für den Fall der Evaneszenzfeldanregung besteht aber auch die Möglichkeit, auf das Linsenarray zu verzichten und dafür ein der Strukturierung angepaßtes Detektorarray auf das Substrat aufzusetzen bzw. an dieses so anzuordnen, daß die verschiedenen Proben selektiv detektiert werden können.

Die Strukturierung der Substrate, die beispielsweise aus der Halbleitertechnik bekannte Formate von 4"x4" aufweisen können, sind mit den dort bekannten Bearbeitungsverfahren für Silicium einfach und kostengünstig herstellbar, dabei kann auf einem solchen Substrat eine Mikrostrukturierung erreicht werden, die eine Probenanzahl von bis zu $10^6/\text{cm}^2$ ermöglicht.

Das erfindungsgemäß zu verwendende Substrat kann vorteilhaft sichern, daß die verschiedensten Fluoreszenzlichtsignale, die mit dem Detektorarray ausgewertet werden sollen, sich nicht gegenseitig beeinflussen bzw. überlagern, so daß jeder Probe ein eindeutiger Meßwert ohne Störgrößen zugeordnet werden kann. Hierfür besteht das Substrat bevorzugt aus einem Material, das bei der/den Lichtwellenlängen des Fluoreszenzlichtes dieses absorbiert. Für die gleiche Wirkung besteht jedoch die Möglichkeit, die jeweiligen Wandungen in der Strukturierung des Substrates reflektierend auszubilden, so daß dieser unerwünschte Effekt vermieden werden kann.

Die bevorzugte Strukturierung im Substrat, durch Ausbildung von pyramiden- oder kegelförmigen Durchbrüchen hat weiter den Vorteil, daß das Fluoreszenzlicht günstig reflektiert und dadurch gesammelt in Richtung auf das Linsenarray und demzufolge auch auf die jeweiligen Detektoren gerichtet werden kann.

Mit der erfindungsgemäßen Anordnung ist die Detektion von Molekülkonzentrationen, die 10^{-12} molar oder geringer sind, in großer Anzahl für verschiedene Proben in sehr kurzer Zeit möglich. Außerdem kann das anregende Licht exakt definiert auf die jeweilige Probe gerichtet und das jeweils entsprechende Fluoreszenzlicht, bei weitestgehender Vermeidung von Streulichtanteilen oder anderen Störgrößen direkt auf den jeweiligen einer einzigen Probe zugeordneten Detektor gerichtet und der entsprechende Analyt gegebenenfalls auch quantitativ bestimmt werden.

Nachfolgend soll die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher beschrieben werden.

Dabei zeigen:

Fig. 1 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen

Anordnung mit Fluoreszenzanregung über evaneszentes Feld;

Fig. 2 ein zweites Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Anordnung mit Fluoreszenzanregung über Mikrolinsenarray;

Fig. 3a eine Anordnung nach Fig. 1 mit und ohne Linsenarray; Probe auf der umstrukturierten Seite und

Fig. 3b eine Anordnung mit bis zur Wellenleiterschicht reichenden Durchbrüchen mit und ohne Linsenarray, und Proben in Durchbrüchen.

Bei dem in der Fig. 1 dargestellten Beispiel einer erfindungsgemäßen Anordnung wird ein Siliciumsubstrat 1, z. B. ein bekannter Siliciumwafer verwendet, der einseitig mit einem Schichtpaket aus dotiertem Siliciumdioxid oder einem anderen Silikat versehen wird, dargestellt. Dabei besteht das Schichtpaket aus einer Pufferschicht 3 und einer Wellenleiterschicht 4.

Auf der entgegengesetzten Seite, also der Seite, die zu einem nicht dargestellten Detektorarray weist, Durchbrüche 6 in Form eines regelmäßigen Arrays im Substrat 1 ausgebildet. Die Durchbrüche 6 können z. B. durch anisotropes Ätzen in das Siliciumsubstrat 1 eingebracht werden, wobei das Siliciumdioxid als Ätzstoppschicht wirkt und demzufolge die Durchbrüche 6 an der Siliciumdioxidschicht, also an der Pufferschicht 3 enden.

Die Durchbrüche 6 können dabei Pyramiden- und Kegelform aufweisen, und dienen zur Trennung der verschiedenen Fluoreszenzlichtstrahlen für die jeweiligen Proben 5, die unterhalb der Wellenleiterschicht 4 den Durchbrüchen 6 zugeordnet und bevorzugt unter Verwendung von jeweils selektiven Immobilisierungsschichten aufgebracht sind. Die Proben 5 können dabei, je nachdem, sowohl flüssige als auch feste Konsistenz aufweisen.

Erfolgt die Fluoreszenzanregung erfolgt über das evaneszente Feld über die Wellenleiter 4, wird das Fluoreszenzlicht für jede Probe 5 durch die entsprechende Durchbrechung 6 über eine der Linsen des Linsenarrays 2 auf einen Detektor eines Detektorarrays gerichtet, wobei jeweils ein Einzeldetektor des Detektorarrays einer Probe 5 zugeordnet ist und demzufolge die Intensität einer Fluoreszenz für jeweils eine Probe 5 gemessen werden kann.

Neben Silicium können auch andere Substratmaterialien, wie z. B. verschiedene Polymere eingesetzt werden, die beispielsweise eingefärbt sind und so das Fluoreszenzlicht aus verschiedenen Proben absorbiert wird, so daß Übersprechen zwischen den Nachweiskanälen vermieden werden kann. Bei beispielsweise polymeren Substratmaterialien kann deren Strukturierung neben Ätzverfahren (Trockenätzverfahren) auch durch eine entsprechende Laserbearbeitung erfolgen.

Bei dem in der Fig. 2 dargestellten Beispiel einer erfindungsgemäßen Anordnung wird wiederum ein Substrat 1 mit einer Pufferschicht 3 versehen, an der verschiedene Proben 5 den jeweiligen Durchbrüchen 6 zugeordnet immobilisiert werden können. Innerhalb des Substrates 1, also wieder in Richtung auf den nicht dargestellten Detektorweisend, ist ein Linsenarray 2 mit jeweils einer einem Durchbruch 6 zugeordneter Einzellinse aufgesetzt, mit der Hilfe das Fluoreszenzlicht auf jeweils einen Detektor des Detektorarrays gerichtet werden kann.

Die Fluoreszenzanregung erfolgt durch Anwendung mindestens einer Lichtquelle 7, die bevorzugt ein Laser oder eine Laserdiode sein kann.

Erfolgt die Fluoreszenzanregung über ein Mikrolinsenarray, gelangt das Licht der Lichtquelle 7 über eine Optik 10 auf ein zweites Linsenarray 8 und wird von dort über einen halbdurchlässigen Spiegel 9 durch jeweils einen Durchbruch 6 auf eine einzelne Probe 5 gerichtet. Das Fluores-

zenzlicht der jeweiligen Probe 5 kann den halbdurchlässigen Spiegel 9 in Richtung auf das nicht dargestellte Detektorarray passieren. Die Anzahl der einzelnen Linsen in den beiden Linsenarrays 2 und 8 ist identisch, wobei die Anordnung der einzelnen Linsen im Linsenarray 8 genau so gewählt wird, daß jeweils Licht, das durch eine Linse des zweiten Linsenarrays 8 über den halbdurchlässigen Spiegel 9 genau durch eine Durchbrechung 6 in Richtung auf eine Probe 5 zur Fluoreszenzlichtanregung gerichtet werden kann.

Bei Bedarf können jedoch auch zwei Lichtquellen eingesetzt werden, die Licht unterschiedlicher Wellenlänge bzw. unterschiedlichen Wellenlängenspektrums aussenden, wobei hierfür günstigerweise jeweils getrennte zweite Lichtwellenarrays 8 verwendet werden.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, vor bzw. nach den einzelnen Linsen der Linsenarrays 2 und 8 Filter und/oder Polarisatoren einzusetzen, um den Fehlereinfluß weiter zu verringern.

Die in den Fig. 1 und 3a gezeigte Anordnung mit der Wellenleiterschicht 4 wird in einem zusätzlichen Arbeitsgang, der von der Herstellung der Durchbrüche 6 unabhängig ist, mit einem Beschichtungs-, Maskierungs- und Strukturierungsprozeß behandelt, so daß ein Streifenwellenleiterarray entsteht, dessen Struktur an die im Substrat 1 ausgebildete Struktur mit den Durchbrüchen 6 angepaßt ist.

Im Nachgang hierzu können dann unterschiedliche selektive Immobilisierungsschichten, den verschiedenen Durchbrüchen 6 zugeordnet, aufgebracht werden, so daß jeweils unterschiedliche Analyten immobilisiert und detektiert werden können.

Vorteilhaft kann eine solche modifizierte Sensorfläche den Abfluß einer Durchflußmeßzelle bilden, durch die Proben- und Referenzlösung eingebracht werden können.

Ein weiteres Beispiel für eine erfindungsgemäße Anordnung ist in der Fig. 3b gezeigt. Bei diesem Beispiel wurde auch die Siliciumdioxidpufferschicht 3 durchgeätzt und es entstanden Hohlräume für die Aufnahme von Proben. Dabei ist die Wellenleiterschicht 4 am Boden der jeweiligen Durchbrüche 6 mit einer Immobilisierungsschicht für die verschiedenen Substanzen (Biomoleküle) versehen. In die Durchbrüche 6 können z. B. mit einer bekannten Pipettiervorrichtung die jeweiligen Proben eingebracht werden und die Fluoreszenzanregung so erfolgen, wie dies bei der Beschreibung der Fig. 2 der Fall ist.

Patentansprüche

1. Anordnung zur Detektion biochemischer oder chemischer Substanzen mittels Fluoreszenzlichtanregung, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein plattenförmiges Substrat (1) zur Detektion verschiedener Proben (5) lokal definiert strukturiert ist.
2. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß detektorseitig ein der Strukturierung entsprechend ausgebildetes Linsenarray (2) zur Abbildung des Fluoreszenzlichtes der verschiedenen Proben (5) auf einem Detektorarray angeordnet ist.
3. Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß entsprechend der Strukturierung verschiedene selektive Immobilisierungsschichten aufgebracht sind.
4. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Strukturierung in Form von pyramiden- oder kegelförmigen Durchbrüchen (6) zumindest bis zur Pufferschicht (3) im Substrat (1) ausgebildet sind.
5. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, da-

durch gekennzeichnet, daß die Proben in den Durchbrüchen (6) oder auf der ebenen Seite der Anordnung gegenüber den Durchbrüchen (6) immobilisiert sind.

6. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat (1) aus einem das Fluoreszenzlicht absorbierenden Material besteht.

7. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandungen der Durchbrüche (6) Fluoreszenzlicht reflektieren.

8. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Anregung der Fluoreszenz über das evaneszente Feld erfolgt.

9. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein der Strukturierung des Substrates (1) entsprechend ausgebildetes Detektorarray auf das Substrat (1) aufsetzbar ist.

10. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das auf der dem Linsenarray (2) abgewandten Seite des Substrates (1) eine Pufferschicht (3) und ein der Strukturierung angepaßtes Wellenleiterarray (4) aufgebracht ist.

11. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat (1) aus Silicium und die Pufferschicht (3) und die Wellenleiter (4) aus einem Silikat bestehen.

12. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Anregungslicht mindestens einer Lichtquelle (7) über ein zweites Linsenarray (8) durch das erste Linsenarray (2) auf die Proben (5) gerichtet ist.

13. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem ersten und dem zweiten Linsenarray (2, 8) ein halbdurchlässiger Spiegel (9) angeordnet ist.

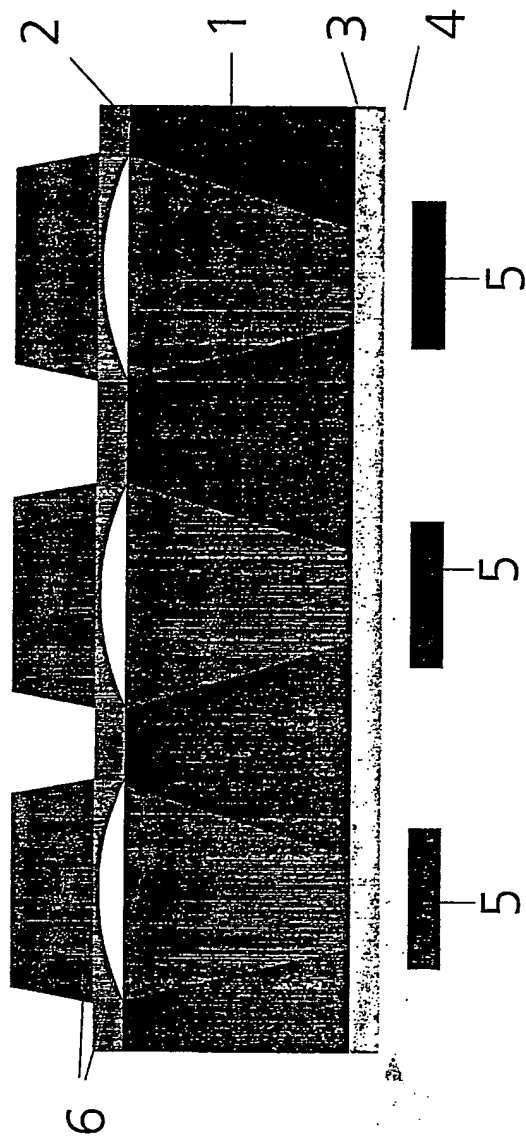
14. Verfahren zur Herstellung einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß auf einer Seite des Substrates (1) eine Puffer- und eine Wellenleiterschicht (3, 4) aufgebracht, im Substrat (1) ausgehend von der abgewandten Seite Durchbrechungen (6) zumindest bis zur Pufferschicht (3) ausgebildet werden und mit einem Strukturierungsverfahren ein Streifenwellenleiterarray (4) jeweils den Durchbrüchen (6) zugeordnet ausgebildet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Streifenwellenleiterstruktur (4) verschiedene selektive Immobilisierungsschichten, den Durchbrüchen (6) zugeordnet, aufgebracht werden.

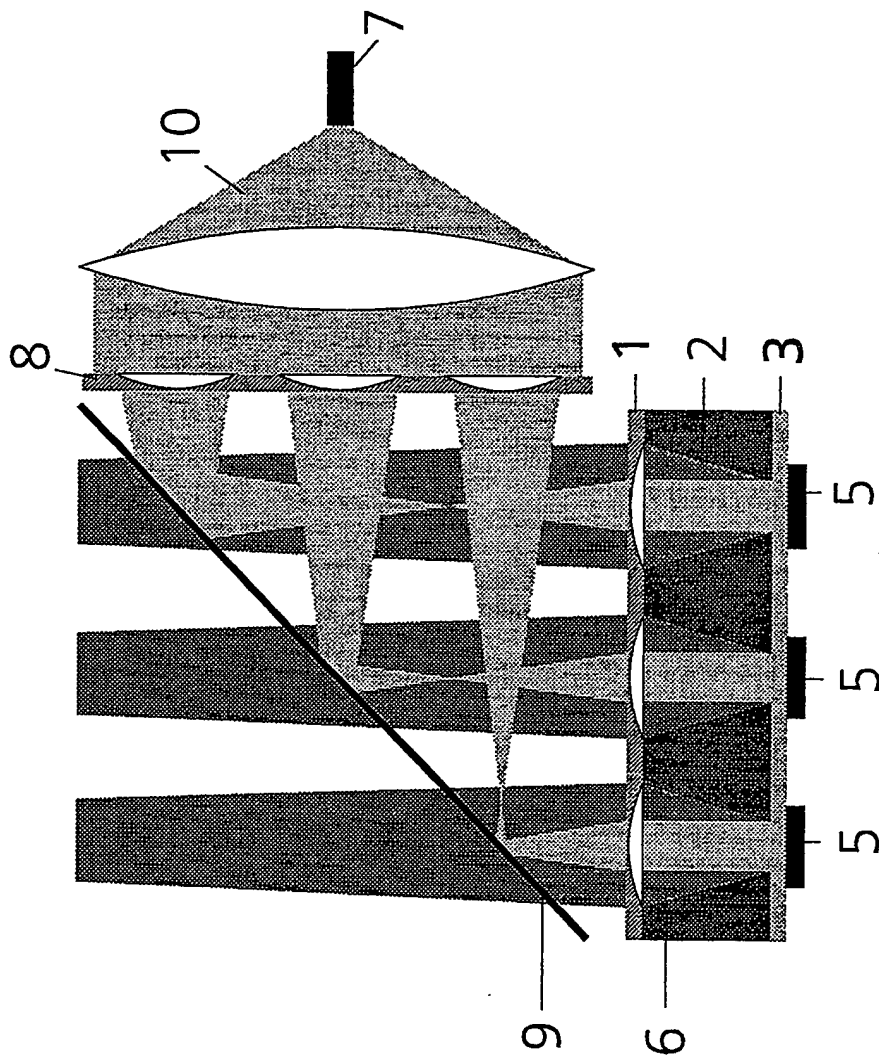
16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchbrechungen (6) bis zur Streifenwellenleiterstruktur (4) ausgebildet und die verschiedenen Immobilisierungsschichten auf der Streifenwellenleiterstruktur (4) in den Durchbrüchen (6) aufgebracht werden.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

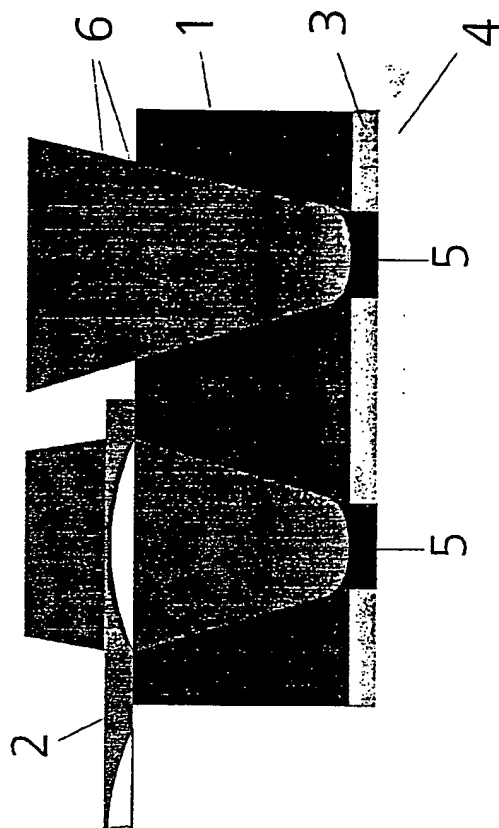
- Leerseite -



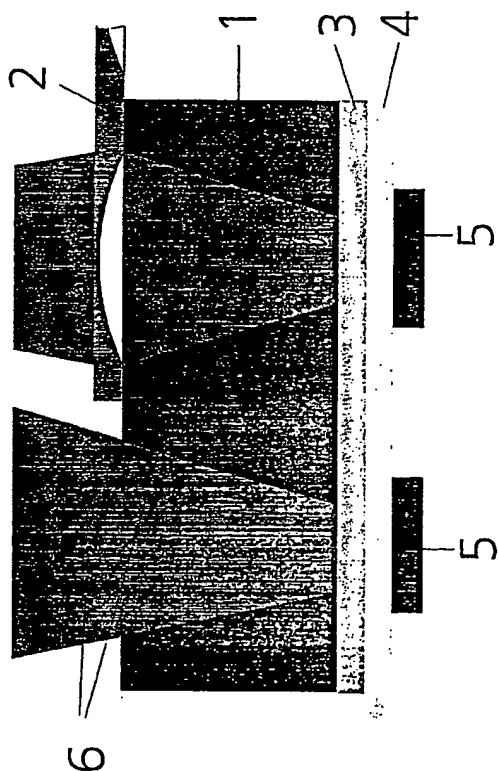
Figur 1



Figur 2



Figur 3b



Figur 3a